

# 临床肝病诊断治疗精要

主编◎ 李菲菲

教育社

1

2017 感染性疾病科

天津出版传媒集团



天津科学技术出版社

# 《临床肝病诊断治疗精要》

## 编委会名单

主 编      李菲菲      山东省立医院

副主编      李 涛      山东省立医院

# 作者简介



李菲菲，女，1980年出生，医学博士，主治医师，目前就职于山东省立医院感染性疾病科，自2006年开始师从于山东省立医院任万华教授从事肝脏疾病领域的研究与临床诊疗，在肝脏疾病的诊疗方面积累了丰富的临床经验。发表相关专业论文8篇，其中SCI 论文2篇，参编著作1部，《肝脏疾病诊断与治疗》。主要擅长急慢性乙肝、丙肝、自免肝、脂肪肝以及各种原因引起的肝硬化、肝癌及其并发症的诊治。

# 前 言

肝脏疾病的发病率无论是在我国还是世界范围均呈逐年上升趋势。近年来在该领域中基础与临床方面的研究取得了巨大进展,一些新的诊疗方法技术已应用于临床,造福病人。对这些进展的总结将对我国肝脏疾病的研究起到积极的推动作用。

编者在各种慢性肝病的诊治方面积累了大量经验。以循证医学的最新证据及国内外权威肝病研究机构、专家形成的疾病指南和共识意见为基础,结合自己在肝脏疾病研究领域的体会,编写了这部《临床肝病诊断治疗精要》。为了使本书具有科学性、学术性及实用性,编者参阅了有关肝病学专著及相关杂志所刊出的论文。本书对各种肝胆疾病的临床特点、诊断、治疗,尤其在计算机体层摄影与磁共振成像中容易误诊的伪像鉴别方面做了认真阐述。全书条理分明、言简意明、深入浅出,很适合高等医学院校从事肝胆疾病内外科、卫生防疫工作者阅读、也是教学、医疗和科研工作者实用的参考书。

由于本书涉及面较广,编写时间较紧,且水平有限,错误和不妥之处在所难免,敬请读者批评指正。

编者

# 目 录

## 第一篇 临床常见肝、胆疾病

<b>第一章 病毒性肝炎</b> .....	(2)
第一节 甲型肝炎 .....	(2)
第二节 乙型肝炎 .....	(13)
第三节 丙型肝炎 .....	(55)
第四节 丁型肝炎 .....	(81)
第五节 戊型肝炎 .....	(85)
<b>第二章 其他病毒感染</b> .....	(96)
第一节 传染性单核细胞增多症 .....	(96)
第二节 巨细胞病毒 .....	(100)
第三节 人类免疫缺陷病毒 .....	(103)
第四节 庚型肝炎病毒 .....	(111)
第五节 输血传播病毒肝炎 .....	(113)
<b>第三章 细菌感染</b> .....	(115)
第一节 革兰阴性杆菌败血症 .....	(115)
第二节 大叶性肺炎相关性黄疸 .....	(121)
第三节 沙门菌属诱发的肝脏疾病 .....	(124)
第四节 奈瑟菌感染 .....	(132)
第五节 军团菌感染 .....	(133)
第六节 布鲁菌感染 .....	(137)
第七节 结核病 .....	(139)
第八节 非结核分枝杆菌感染 .....	(141)
第九节 麻风病 .....	(143)
第十节 李斯特菌感染 .....	(145)
第十一节 土拉菌病 .....	(147)
第十二节 类鼻疽 .....	(150)
第十三节 耶尔森菌感染 .....	(153)

<b>第四章</b>	<b>真菌感染</b>	(156)
<b>第五章</b>	<b>螺旋体、衣原体、立克次体等相关感染</b>	(167)
第一节	梅毒	(167)
第二节	钩端螺旋体病	(170)
第三节	莱姆病	(179)
第四节	回归热	(183)
第五节	鼠咬热	(188)
第六节	衣原体、立克次体及其他	(191)
<b>第六章</b>	<b>原虫、蠕虫感染及虫蚋移行症</b>	(193)
第一节	原虫感染	(193)
第二节	蠕虫感染	(194)
<b>第七章</b>	<b>肉芽肿性肝病</b>	(198)
<b>第八章</b>	<b>自身免疫性肝病</b>	(201)
第一节	自身免疫性肝炎	(201)
第二节	原发性胆汁性肝硬化	(212)
第三节	原发性硬化性胆管炎	(213)
第四节	自身免疫性肝病重叠综合征	(214)
<b>第九章</b>	<b>酒精性肝病</b>	(217)
<b>第十章</b>	<b>非酒精性脂肪性肝病</b>	(230)
<b>第十一章</b>	<b>血管病变所致肝病</b>	(250)
第一节	Budd-Chiari 综合征	(250)
第二节	肝窦梗阻综合征	(255)
第三节	遗传性出血性毛细血管扩张症	(260)
<b>第十二章</b>	<b>先天性及代谢障碍所致肝病</b>	(265)
第一节	Gilbert 综合征	(266)
第二节	Dubin-Johnson 综合征	(269)
第三节	Rotor 综合征	(270)
第四节	Crigler-Najjar 综合征	(271)
第五节	糖原贮积病	(274)
第六节	半乳糖血症	(279)
第七节	遗传性果糖不耐受	(280)
第八节	I 型遗传性酪氨酸血症	(281)
第九节	戈谢病	(282)
第十节	急性间歇性卟啉病	(284)
第十一节	遗传性血色病	(285)

第十二节	肝豆状核变性 .....	(289)
第十三节	$\alpha$ 1 抗胰蛋白酶缺乏 .....	(295)
第十四节	遗传性出血性毛细血管扩张症 .....	(296)
第十五节	囊性纤维化的肝胆系病变 .....	(297)
<b>第十三章</b>	<b>中毒性肝损伤 .....</b>	<b>(300)</b>
第一节	职业、工业及环境中毒性肝损伤 .....	(300)
第二节	药物性肝损伤 .....	(309)
<b>第十四章</b>	<b>肝脏良性肿瘤 .....</b>	<b>(322)</b>
第一节	肝腺瘤 .....	(322)
第二节	肝脏炎性假瘤 .....	(325)
第三节	肝脏局灶性结节性增生 .....	(327)
第四节	肝血管瘤 .....	(331)
第五节	多囊肝病 .....	(335)
<b>第十五章</b>	<b>肝脏恶性肿瘤 .....</b>	<b>(338)</b>
第一节	原发性肝癌 .....	(338)
第二节	继发性肝癌 .....	(356)
<b>第十六章</b>	<b>胆道疾病 .....</b>	<b>(364)</b>
第一节	肝外胆管梗阻 .....	(364)
第二节	胆石症 .....	(372)
第三节	胆管系统炎性疾病 .....	(383)
第四节	胆道出血 .....	(389)
第五节	胆道运动障碍 .....	(397)
第六节	胆道良性肿瘤 .....	(404)
第七节	胆囊癌 .....	(406)
第八节	胆管癌 .....	(409)

## 第二篇 全身特殊条件下的肝病

<b>第十七章</b>	<b>肥胖症与肝病 .....</b>	<b>(428)</b>
<b>第十八章</b>	<b>糖尿病与肝病 .....</b>	<b>(436)</b>
<b>第十九章</b>	<b>妊娠时的肝病 .....</b>	<b>(441)</b>
<b>第二十章</b>	<b>胃肠外营养与肝病 .....</b>	<b>(451)</b>
<b>第二十一章</b>	<b>老年性肝病 .....</b>	<b>(456)</b>
<b>第二十二章</b>	<b>小儿肝胆病 .....</b>	<b>(462)</b>
第一节	小儿肝脏的病理生理特点 .....	(462)

第二节	新生儿黄疸 .....	(462)
第三节	婴儿肝炎综合征 .....	(464)
第四节	小儿病毒性肝炎 .....	(468)
第五节	小儿肝硬化 .....	(470)
第六节	Reye 综合征 .....	(471)
第七节	门静脉高压症 .....	(474)
第八节	小儿胆囊和胆管系疾病 .....	(475)
第九节	肝内胆管稀少综合征 .....	(476)
<b>第二十三章</b>	<b>心源性肝硬化 .....</b>	<b>(478)</b>

### 第三篇 肝脏病时的综合征

<b>第二十四章</b>	<b>肝纤维化与肝硬化 .....</b>	<b>(485)</b>
第一节	肝纤维化 .....	(485)
第二节	肝硬化 .....	(501)
<b>第二十五章</b>	<b>肝功能衰竭 .....</b>	<b>(516)</b>
第一节	急性肝功能衰竭 .....	(516)
第二节	慢性肝功能不全 .....	(523)
第三节	急性、慢性肝功能不全的治疗 .....	(526)
<b>第二十六章</b>	<b>肾脏并发症和肝肾综合征 .....</b>	<b>(532)</b>
第一节	肝肾综合征 .....	(532)
第二节	乙型肝炎病毒相关性肾炎 .....	(537)
<b>第二十七章</b>	<b>造血系统并发症及止血障碍 .....</b>	<b>(540)</b>
<b>第二十八章</b>	<b>黄疸及淤胆 .....</b>	<b>(552)</b>
第一节	黄疸 .....	(552)
第二节	肝内胆汁淤积 .....	(577)
<b>第二十九章</b>	<b>水肿及腹水 .....</b>	<b>(590)</b>
<b>第三十章</b>	<b>自发性细菌性腹膜炎 .....</b>	<b>(600)</b>
<b>第三十一章</b>	<b>肝性脑病 .....</b>	<b>(605)</b>
<b>第三十二章</b>	<b>门静脉高压及消化道出血 .....</b>	<b>(623)</b>
<b>第三十三章</b>	<b>肝肺综合征 .....</b>	<b>(645)</b>
<b>参考文献</b>	<b>.....</b>	<b>(651)</b>

# 第一篇 临床常见肝、胆疾病

# 第一章 病毒性肝炎

## 第一节 甲型肝炎

甲型病毒性肝炎(viral hepatitis A)是甲型肝炎病毒(hepatitis type A virus, HAV)经粪口传播途径所引起的全身性急性传染病,简称甲型肝炎,可表现为亚临床感染,也可表现为临床感染。临床感染常表现为急性黄疸型肝炎,亦可表现为无黄疸型肝炎,部分患者表现为急性淤胆型肝炎,很少发展为重型肝炎。一般不发展为慢性肝炎,无病毒携带状态。传染源主要为急性期患者和亚临床感染者,未受 HAV 感染者均为易感人群。甲型肝炎常呈秋、冬和春季流行高峰,社会卫生条件差是甲型肝炎流行的重要因素之一。

### 【病原学】

#### (一)HAV 的发现和归属

公元前我国已经有了黄疸的记载,类似甲型肝炎临床表现的病例描述出现在公元前 8 世纪,但长期以来,甲型肝炎一直被称为“流行性黄疸”,病因始终不明。1973 年 Feinstone 首先用免疫电镜技术在急性期患者的粪便中发现甲型肝炎病毒颗粒,1979 年 Provost 等首次成功地将已适应在狨猴传代的毒株培养于原狨猴肝细胞或恒河猴胚肾细胞 FRhk 6 株中。HAV 属于微小 RNA 病毒科(Picornaviridae),原归属于肠道病毒 72 型,因其具有嗜肝性,1991 年被确定为一个新属—肝病毒属。现代研究已经证实,HAV 是一种单股线状正链 RNA 病毒,HAV 颗粒为立体对称球形正 20 面体,直径为 27~28nm,在电子显微镜下可见实心 and 空心两种病毒颗粒。实心病毒颗粒内部为病毒核酸,外为病毒衣壳,衣壳表面无包膜结构。

#### (二)HAV 的生物学特性

①嗜肝性。②细胞培养周期长,一般不引起细胞病变。③病毒位于细胞内,很少释放至细胞外。④耐热,60℃ 经 1 小时不能将其灭活,但 100℃ 作用 5 分钟可全部灭活。HAV-RNA 基因组只含 38% 鸟嘌呤和腺嘌呤核苷酸,远低于其他肠道病毒。⑤HAV 对低 pH 值有很强的耐受力,可在 pH 值为 1.0 条件下存放 2~8 小时而仍保持感染性。⑥HAV 在水、土壤、毛蚶、牡蛎中等可存活数日至数月,这种特性有利于 HAV 通过食物和水进行传播。⑦紫外线照射(1.1w,距离 0.9cm)、甲醛 1:4000(37℃,72 小时)、高锰酸钾(30mg/L,5 分钟)、碘(3mg/L,5 分钟)、氯(自由氯 2.0~2.5mg/L,15 分钟或 1mg/L,30 分钟)等均可以灭活 HAV。

HAV 宿主范围较局限,只能感染人和几种高等灵长类动物,如狨猴、黑猩猩、恒河猴、红面猴和鼠鼯等,其中黑猩猩与狨猴是最易感的动物。

#### (三)HAV 的体外培养特性

HAV 可在多种细胞中生长繁殖,如:原代狨猴肝、猴胚肾(FRhK6/FRhK4)、人肝癌

(PLC/PRF/5)、人胚二倍体成纤维(HEF)细胞等。在大多数细胞中 HAV 的生长繁殖过程较长,一般需 2~4 周病毒量才达到高峰。Kosov 认为 HAV 繁殖过程有两个明显的时相:第一个时相是接种后第 2~8 天增长速度较慢;第二个时相在第 8~28 天,是 HAV 抗原聚集的主要时间。HAV 在细胞质中繁殖,其在组织培养上常需较多次的传代才能建立稳定的繁殖过程。体外培养细胞多采用人二倍体细胞如 2BS 细胞和 MRC-5 细胞,及动物的原代或传代细胞如非洲绿猴肾细胞、人肝传代细胞、胎恒河猴肾细胞。在细胞培养中 HAV 不引起细胞病变,也不导致宿主细胞的溶解和死亡,呈持续感染状态。有人认为这与 HAV 翻译控制因子的功能低下有关,这个因子位于 5'非编码区(5'NTR),如果这个 5'NTR 发生变异,变异株生物学特性会发生变化,在细胞培养中出现生长快速导致细胞病变。

#### (四) HAV 的基因结构

1981 年,HAV 部分基因组互补 DNA(complementary DNA,cDNA)被克隆,继之全基因组核苷酸序列已研究清楚。HAV 的基因组为单链线状 RNA,相对分子质量  $2.25 \times 10^6$  Da,基因组长约 7.5kb。基本结构:①5'端-非翻译区(5'NTR),长度约为 729bp,是 HAV 基因组中最保守的区域,它末端与有基因组作用的病毒蛋白(VPg)共价连接,该区可能携带一些特殊信号,如顺式作用控制序列(cis-action control sequence),对 HAV RNA 识别和结合宿主肝细胞胞质核蛋白体,从而影响 HAV 复制有重要意义。②紧接着 5'NTR 的是 HAV 的翻译区,含一个开放读码框架(open reading frame,ORF),长度为 6681bp,编码一个由 2227 个氨基酸组成的聚合蛋白(polyprotein),该区又可分成 P1、P2 和 P3 三个功能区。HAV 的聚合蛋白在病毒和细胞蛋白酶作用下产生 11 种不同的多肽,每种多肽在病毒的组装和 RNA 复制过程中均起重要的作用。③3'端-非翻译区(3'NTR),位于 ORF 之后,长度为 63bp,无编码病毒蛋白的功能,但含顺式作用信号序列,也参与 HAV 复制的调节。

5'NTR 高度保守,各病毒株之间的同源性在 95%以上。该区含有辨认和结合 612 合宿主核糖体的重要信号,有调节病毒蛋白的翻译作用,与病毒基因组的感染性有关。3'非编码区虽然很小,但变异性较大,各毒株之间差异可达 20%,可与病毒蛋白结合,维持病毒的持续感染性。开放读码框架(ORF)可分为 P1、P2 和 P3 三个功能区,分别编码 1A-D、2A-C 和 3A-D。1A-D 编码产生的蛋白质为结构蛋白 VP1、VP2、VP3 和 VP4。VP3 为 HAV 免疫决定簇抗原位点的主要限定部位。2A-C 和 3A-D 编码产生的蛋白质为非结构蛋白,其中 2C 可能参与病毒的转录,3B 可能参与病毒体的组装,3D 是 HAV RNA 复制所依赖的 RNA 聚合酶。

#### (五) HAV 基因分型

从世界各地分离到的 HAV 毒株核苷酸序列的同源性在 90%以上。HAV 经体外传代培养后,核苷酸序列仅有少量变异。HAV 只有一个血清型,但有 7 个基因型。人类中可分离到 I、II、III、VII 4 种基因型;基因 III 型也可来源于猿猴;基因型 IV、V 和 VI 仅来源于猿猴。目前人源 HAV 毒株绝大多数为基因 I 型,约占 80%,少数为基因 III 型。

#### (六) HAV 在体内复制的过程

HAV 经口侵入,从消化道的侵入门户及途径不明。侵犯的主要靶器官为肝脏,在肝细胞内复制并伴病毒血症,从粪便中排出。HAV 与肝细胞表面的特异性受体结合后通过细胞微粒作用进入细胞,在细胞质中脱去蛋白衣壳,其 RNA 与宿主内质网核糖体结合,形成多聚核

糖体。HAV RNA 翻译产生聚合蛋白,后者裂解成衣壳蛋白(P1 区)和非结构蛋白(P2 和 P3 区)。病毒正链 RNA 在 HAV 复制酶的作用下合成负链 RNA,形成复制中间体。复制中间体解链后,以负链 RNA 为模板合成多条正链 RNA 分子。用于翻译蛋白质,并组装进成熟的病毒体。病毒衣壳蛋白组装成蛋白衣壳,包绕正链 RNA。当胞质膜和病毒颗粒在囊泡内形成时,包装组成完整病毒颗粒。含 FIAV 的囊泡也可从肝细胞内释放入毛细胆管。HAV 复制周期比其他小 RNA 病毒长很多。所以合成成熟的感染性 HAV 颗粒需数日以上才可检测到。

## 【流行病学】

甲型肝炎呈全球性分布,但各个国家流行情况不同,与各国的经济状况、卫生条件、生活习惯和文化素质等密切相关。由于 HAV 经粪-口途径传播,卫生条件差的国家和地区,HAV 感染大都发生在幼儿期和儿童期,社会地位和经济水平低下的人群 HAV 感染率更高。卫生条件好的地区,HAV 感染率相对较低。即使在同一个国家,社会、经济和卫生水平发展也不平衡,我国为 HAV 高度地方性流行区,但大城市常住居民的 HAV 感染率却处于低度或中度地方性流行水平。在发达国家,近年来发病率已呈下降趋势,偶有小规模流行的发生。发展中国家发病率仍然较高,甚至可出现暴发流行。

### (一) 传染源

甲型肝炎的传染源主要是甲型肝炎现症患者和隐性感染者。Krugman 等多年前就已经认识到甲型肝炎在前驱期和临床早期的几周内存在着 HAV 病毒血症。通常来说,病毒血症大致与粪便排毒相平行。由于每毫升血清中常含有多达  $10^5$  个病毒颗粒,因此血液有时可成为病毒传染源。该病患者潜伏期的后期及症状出现后最初 1 周内均有传染性,至出现黄疸后 2 周,大便排病毒明显减少,已很难从粪便中检测出 HAV。隐性感染者是一个重要的传染源,临床无甲型肝炎的表现,但具有传染性。动物实验证明,感染 HAV 1 周内开始从粪便中排出病毒。粪便排毒早于肝脏损伤,并且在肝细胞病变出现之前病毒排出达到高峰,此时宿主的传染性最强。随着急性肝损伤的缓解,粪便中病毒的感染力显著降低,慢性持续排毒的情况未得到证实。

### (二) 传播途径

虽然患者的血液、唾液也具有传染性,但由于粪便排泄病毒量最大,持续时间最长,所以,粪-口传播是甲型肝炎的主要传播途径。通过病毒污染的食物、饮水和日常生活密切接触而传播,食物和饮水传播往往引起暴发流行。我国华东沿海地区往往因食用(生食或半生食)水产品而造成流行,如 1988 年 1~3 月上海甲型肝炎大流行就是食用了 HAV 污染的毛蚶引起的,发病 292301 例,病死 47 例,其中死于单纯 HAV 感染者仅 25 例。此外,亦可因食物被污染而传播疾病,食品加工者若为 HAV 的亚临床感染者或潜伏期患者,可因污染食品而引起病毒传播。水源被污染是造成水型传播甲型肝炎的主要原因,近年来随着卫生环境的改善已大大减少,但在一些局部地区(农村)可能会因井水或塘水等水源污染而造成局部流行。日常生活接触是散发性发病的主要传播方式。通过呼吸道、尿液和性接触传播 HAV 的可能性尚未证实。孕妇患急性甲型肝炎时不会传染给胎儿。由于人、猴可交叉感染,HAV 可通过人-猴接触而传播。

### (三) 易感人群

甲型肝炎在全球是一个严重的公共卫生问题。世界不同地区抗-HAV 流行率为 15%~

100%，估计每年发生临床型甲型肝炎约 150 万例。人对 HAV 普遍易感，但绝大多数为隐性或亚临床型感染。发达国家甲型肝炎的发病率较低，而发展中国家及经济落后国家发病率相对较高。虽然，发达国家和地区甲型肝炎传染源较少，但是易感人群众多，来自境外的输入性甲型肝炎病例所占比例较大。随着年龄的增长，人群血清 HAV 抗体阳性率增加，易感性亦随之下降。6 个月以下的婴儿可因胎儿时期接受了来自母体的抗 HAV IgG 而很少发生 HAV 感染。15 岁以下的儿童及青少年最容易患甲型肝炎，因成年人显性/隐性感染后获得了持久的免疫力，患甲型肝炎者明显减少。然而，近年临床上观察到，部分未曾感染过甲型肝炎病毒的成年人，尤其是老年人，患甲型肝炎后症状都较重，病死率比儿童高，所以不能轻视。对于孕产妇患者更应防止甲型重型肝炎发生。

#### (四) 流行特征

甲型肝炎的流行呈世界性分布，按其流行强度，全世界可分为 5 类流行地区(表 1-1)。经济欠发达的国家甲型肝炎流行率明显高于经济发达国家，不同地理位置流行率不同。流行率最高的地区是非洲、南美洲部分地区、中东、东南亚，其次是巴西、亚马逊盆地、中国、拉丁美洲，而澳大利亚、美国、西欧、北欧、日本流行率最低。我国属于甲型肝炎高发区，但在某些经济发达地区，由于卫生条件改善，于最近 10~20 年出生的儿童和青少年感染率低。由于公共卫生设施、饮食卫生习惯、经济水平的差异，我国不同地区之间 HAV IgG 抗体阳性率也有较显著的差异。农村 HAV IgG 抗体的阳性率高于城市，西部地区高于东部地区，北方地区高于南方地区。甲型肝炎的流行在温带地区具有季节性，秋末冬初发病率高，在热带地区，雨季是流行的高峰期。我国大部分地区甲型肝炎好发于冬、春季，但近年来，某些地区这种规律已不太明显，除每年 3~4 月份发病率有升高外，基本上全年散发。

表 1-1 全球 HAV 感染的地区分布

地方性流行	流行地区	病例平均年龄(岁)	最可能的传播方式
很高	非洲、南美洲部分地区、中东、东南亚	<5	人传人、污染的食物和水
高	巴西、亚马逊盆地、中国、拉丁美洲	5~14	人传人、暴发/污染的食物或水
中	南欧和东欧、中东的某些地区	5~24	人传人、暴发/污染的食物或水
低	澳大利亚、美国、西欧	5~40	共同来源暴发
很低	北欧、日本	>20	到高地方性流行地区旅游暴露、非共同来源

#### 【发病机制】

甲型肝炎发病机制的研究既往集中在 HAV 的直接损伤方面。近年认为，宿主的免疫反应在甲型肝炎发病过程中起着重要作用。

用 HAV 感染灵长类动物实验性模型，可在肝细胞质、脾脏和淋巴结生发中心和肾小球基膜处检测到 HAV 抗原。肝细胞内发现的 HAV 抗原与病毒的主要复制位点一致，而巨噬细胞或肾脏中发现的 HAV 抗原，可能预示是对循环中病毒的清除和捕获。肝细胞一个重要功

能是合成胆汁,发病急性期胆汁中存在大量的病毒颗粒,据此推测肝细胞是 HAV 的主要复制部位,而胆汁是大部分随粪便排出病毒的源头。病毒可能通过极性肝细胞的顶分泌进入毛细胆管。

HAV 经口进入体内后,经胃肠道进入血流,引起病毒血症。在潜伏期已有病毒血症出现,临床症状出现时病毒血症期已结束,而粪便排泄病毒仍能持续 1~2 周。甲型肝炎病毒侵犯的主要靶器官是肝脏,咽部或扁桃体可能是 HAV 肝外繁殖的部位。HAV 引起肝细胞损伤的机制尚未完全明确。体外细胞培养中,HAV 无直接细胞毒作用,故认为 HAV 不直接引起肝细胞病变。肝脏损害可能是通过机体针对 HAV 感染肝细胞的免疫病理反应所引起的。因在 HAV 感染早期,病毒复制呈高水平,但却无肝细胞的损害。急性甲型肝炎发生过程中肝脏存在活化的自然杀伤细胞(NK)和 HAV 特异的细胞毒性 T 细胞。自然杀伤细胞对感染肝细胞进行攻击,引起细胞溶解继而特异性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞直接发挥作用,使感染细胞发生膜穿孔,导致肝细胞变性和坏死。

急性甲型肝炎患者的肝脏中除发现病毒特异性细胞毒 CD8<sup>+</sup> T 细胞外,还发现 HAV 限制性细胞毒性 T 细胞。这些细胞能够分泌  $\gamma$ -干扰素,后者具有抗病毒活性,并能够刺激其他非特异性炎性细胞游走至肝内病毒复制部位。利用免疫荧光显微镜已经证实在 HAV 感染动物 Kupffer 细胞和脾内巨噬细胞胞质中的诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达增加。NO 合成酶的表达与肝脏损伤同步,但发生在坏死性炎症的组织病理改变出现之前,表明 NO 可能引起肝脏损伤。病毒的清除可能依靠病毒特异的细胞毒 T 细胞、直接抗病毒的细胞因子(包括干扰素)及病毒中和抗体三者的共同作用。由于 HAV 的免疫原性较强,所激发的机体免疫反应足以清除病毒,故甲型肝炎多呈自限性过程,而不转变为慢性。

### 【病理改变】

甲型肝炎以急性肝炎病变为主,也可引起淤胆型肝炎和重型肝炎,其主要病理变化涉及三个方面:肝细胞变性坏死、门管区炎性细胞浸润(大单核细胞和淋巴细胞为主)和肝血窦壁 Kupffer 细胞增生。

急性甲型肝炎早期最常见的肝细胞病变为气球样变,肝细胞高度肿胀,形似气球样,胞质染色变浅,胞核浓缩。肝细胞坏死多不严重,有时会形成嗜酸性小体,表现为胞体缩小,胞质嗜酸性染色增强,最后胞核染色消失,成为红染的圆形小体,即嗜酸性小体。肝组织病变进一步发展,肝细胞核空泡变性,继续发展为核溶解,可出现肝细胞灶性坏死与再生。门管区可见炎性细胞浸润,主要为大单核细胞与淋巴细胞,肝血窦壁 Kupffer 细胞增生和胆色素沉积。病变在黄疸消退后 1~2 个月才恢复。无黄疸型肝炎病变与黄疸型相似,仅程度较轻。肝脏病变具有可逆性,不会慢性化。肝小叶中央区淤胆现象较为常见,可能是由于本病肝小叶中央区肝细胞病变很轻,形成胆汁的功能保存完好所致。

Teixiera 等对 17 例确诊为甲型肝炎的患者在发病 2~27 周时进行肝脏活检病理学分析,发现和 HAV 感染实验性黑猩猩和猕猴的研究结果相似,急性甲型肝炎肝细胞损伤较明显,病变涉及门静脉周围和小叶中心区,正常肝脏的结构受到破坏,肝细胞明显肿胀和坏死、不规则核染色和出现嗜酸性小体等病理学改变。另外一些学者研究显示,肿胀的肝细胞呈现多核现

象,并伴有明显的细胞再生和有丝分裂,胆汁淤积常见,但一般只表现为中度并且不破坏胆管上皮。另外,肝门区和门脉周围区单核炎性细胞浸润常见,在有些病例还很严重,炎细胞浸润区富含浆细胞,在某些标本中可看到慢性肝炎时常见的门脉周围坏死和浆细胞浸润,包括桥接坏死。网硬蛋白染色显示某些患者存在着门管区的连接。尽管 Teixeira 等认为这种组织学改变提示病变的慢性化,但是他们所观察的患者除一人外均完全康复。

急性重型肝炎病理主要特征为大量细胞坏死融合成片,病变多自肝小叶中央开始,向四周扩延,溶解坏死的肝细胞迅速被清除,仅残留网状纤维支架,残余肝细胞淤胆,呈黄色,肝脏体积缩小,故称急性黄色肝萎缩,病愈后常发展为肝硬化。镜下可见两种病理组织学改变:①急性水肿型以严重的弥漫性肝细胞肿胀为主,胞膜明显,胞质淡染或近似透明,细胞相互挤压呈多边形,类似植物细胞。小叶结构紊乱,小叶中有多数大小不等的坏死灶,肿胀的肝细胞间有明显毛细胆管淤胆。②急性坏死性重型有广泛的肝细胞坏死,该处肝细胞消失,遗留网状支架,肝窦充血,有中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞及大量吞噬细胞浸润,部分残存的网状结构中可见小胆管淤胆。

### 【临床表现】

HAV 感染的潜伏期为 15~45 日,平均 30 日,HAV 感染后大多为隐性感染和亚临床感染,仅少数有典型症状。感染后可表现为隐性感染、亚临床感染或临床感染,后者可常表现为急性黄疸型肝炎,部分表现为急性无黄疸型、急性淤胆型肝炎,偶可发展为重型肝炎。病程一般呈自限性,无慢性化。HAV 感染后病情的轻重主要与年龄有关,年龄越轻,症状相对较轻。

#### 1. 急性黄疸型

此型临床过程可分为黄疸前期、黄疸期和恢复期三个阶段,一般总病程 2~4 个月。

(1) 黄疸前期:患者经过潜伏期后,开始出现临床症状而未出现黄疸的时期即为黄疸前期。此时患者大多以畏寒发热急性起病,伴有周身乏力、食欲减退、厌油、恶心、呕吐、腹痛腹泻及腹胀。尿色逐渐加深,至本期末呈浓茶状。约半数以上患者以胃肠道症状为其主要表现。少数患者有头痛、发热、咽喉炎、支气管炎等呼吸道的一些非特异性症状。尚有少数患者并无明显黄疸前期症状而直接进入黄疸期。此期短者 2~3 天,长者 2~3 周,平均 5~7 天。在黄疸前期少数病例有关节酸痛、皮疹、荨麻疹,部分患者已有肝区压痛及触痛,可见肝脏轻度肿大,血清转氨酶升高。

(2) 黄疸期:黄疸前期过后即转入黄疸期,此期各种典型症状和体征先后出现,发热减退后尿色逐渐加深,似浓茶样。随着尿色加深,患者相继出现巩膜黄染,黏膜黄染常发生于皮肤黄染之前,以软腭黏膜黄染发生较早,继之皮肤逐渐变黄,约于 2 周内达到高峰,此时可有短期大便颜色变浅、皮肤瘙痒、心动过缓等胆汁淤积的表现。约在 2~3 周内恢复正常。65% 的患者肝大至肋缘下 1~3cm,有充实感,有压痛及叩击痛。部分病例有轻度脾大。血清胆红素和 ALT 明显升高。整个黄疸期持续 2~6 周,也有短者 2 天,长至 95 天或更长。黄疸消退时患者症状减轻,食欲及精神好转。

(3) 恢复期:黄疸消退而临床症状减轻以至消失,食欲增加,体力恢复,肝、脾回缩,肝功能逐渐恢复正常即为恢复期。此期持续时间 2 周至 4 个月不等,平均 1 个月左右。90% 以上的患者在起病后半年内完全恢复。

## 2. 急性无黄疸型

本型为临床最常见的类型,在流行病学上此型尤为重要。在甲型肝炎流行区无黄疸型肝炎比黄疸型更为多见,占急性肝炎病例的90%以上。相当多的病例症状不明显,而体征和肝功能改变,在普查时才被发现。从临床经过及病理变化的程度看,无黄疸型肝炎可以认为是急性甲型肝炎的一种轻型,其临床症状较轻,整个病程中不出现黄疸,仅表现为乏力、食欲减退、腹胀和肝区疼痛等症状,少数病例有发热、恶心、腹泻等症状。临床表现类似急性黄疸型肝炎的黄疸前期。体征以肝大为主,脾大少见。血清转氨酶明显升高,一般在3个月之内恢复正常。

## 3. 亚临床型

此型较多见,症状较轻。仅有乏力、食欲减退等症状,无黄疸,可有肝大,血清转氨酶异常升高。

## 4. 隐性感染

此种类型多见于儿童,一般无症状和体征,血清转氨酶正常,但有血清抗 HAV IgM 阳转,粪便中可检测出 HAV。

## 5. 急性重型

此型也可称暴发性肝炎(fulminant hepatitis),发病早期临床表现与急性黄疸型相似,但病情进展迅速,患者极度乏力,严重消化道症状,黄疸进行性加深,伴有严重神经精神症状,病死率高。其临床特征为急性起病,短期内出现意识障碍、出血、黄疸及肝脏缩小。由于肝细胞急性大量坏死导致急性肝功能衰竭及各种并发症。故当急性甲型肝炎患者出现以下征象时,应考虑重型肝炎的诊断:①明显的全身中毒症状,随着黄疸进行性加深,患者极度乏力,并出现肝性脑病的症状体征如:精神萎靡、嗜睡或失眠、性格改变、精神异常、计算及定向力障碍、扑翼样震颤、意识障碍等。②严重的消化道症状,如食欲明显减退,甚至厌食、频繁恶心、呕吐、呃逆、高度腹胀鼓肠等。③黄疸进行性加深,数日内血清胆红素升高达  $17\mu\text{mol/L}$ (相当于  $10\text{mg/dl}$ )以上,或平均每日血清胆红素升高  $17.1\mu\text{mol/L}$ ,出现胆酶分离现象。亦有少数患者,病情进展迅速,黄疸尚不明显便出现意识障碍。④肝脏或肝浊音区进行性缩小,出现腹水。肝脏 CT 或 B 超检查提示有肝体积缩小。⑤有明显出血倾向(皮肤瘀点/瘀斑、鼻出血、呕血、便血),凝血酶原时间明显延长,凝血酶原活动度减低。⑥血清前清蛋白、清蛋白、胆固醇、胆碱酯酶活力、血糖及补体 C3 明显降低。

暴发性肝炎是甲型肝炎的一种罕见类型,美国每年有大约 100 人死于此病。总的来说,有症状的急性甲型肝炎患者中,发生重型肝炎的极少,然而,这种严重疾病更容易发生在 40 岁以上感染人群,并且年龄越大,产生致命后果的危险性也就越高。原来就患有慢性丙型肝炎的患者患暴发型甲型肝炎的危险性也增高。在一项研究中,17 名患有慢性丙肝的患者感染急性甲型肝炎后有 7 名发生了致命的暴发性肝炎。HAV 这种致病性增强现象在乙型肝炎的患者中也有发现。虽然,发生暴发性肝炎的患者比例极低,但病死率高,随着年龄增加,病死率也相应增加。50 岁以上急性重型肝炎患者,如不接受肝移植手术,则很难存活。

## 6. 急性淤胆型

少数甲型肝炎患者的黄疸可延长几周或更长时间,表现为肝内胆汁淤积,黄疸较深,持续

时间较长,而消化道症状不重,肝实质损害较轻,多数患者有皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝脏肿大。通常在发病3周后黄疸达高峰,血清总胆红素一般在 $171\mu\text{mol/L}$ 以上,结合胆红素占总胆红素的比例多数超过60%,而血清转氨酶仅为轻-中度升高。持续性黄疸并不表示有严重的肝细胞病变且会随时间而消退。皮质激素治疗可能对感染甲型肝炎后长期肝内淤胆的病例有效,此型预后良好。

### 7. 甲型肝炎复发

“复发型甲型肝炎”病例偶有报道。这些患者一般在首次发病后4~15周复发,又出现肝炎复发的症状和生化肝功能异常。症状、体征、生化学异常均比首次发作轻,复发可不止一次,这种情况出现的病理生理学机制尚不清楚,但它能缓解而不进展为慢性肝炎,患者的预后较好。除了一份有提示性的病例报告之外,未发现慢性病毒性肝炎与HAV感染有关。在少数情况下,HAV感染会触发慢性自身免疫性肝病的发作,有这种HAV感染并发症的患者多半具有某种免疫调控方面的遗传性缺陷。

### 8. 病程和转归

本病急性期病程一般为2~4周,一般总病程为2~4个月。有少数淤胆型肝炎,黄疸持续较久,需3~4个月或较长时间才能缓解。上海市1988年流行的687例甲型肝炎分析显示,胆红素和ALT恢复正常的时间平均分别为 $(16.3\pm 5)$ 天和 $(19.0\pm 7.7)$ 天。另外354例甲型肝炎患者临床资料分析提示,血清胆红素小于 $85.5\mu\text{mol/L}$ ( $5.0\text{mg/dl}$ )者,恢复正常平均需要19.2天,大于 $342\mu\text{mol/L}$ ( $20\text{mg/dl}$ )者,恢复正常平均需要35.5天。慢性乙型肝炎重叠感染甲型肝炎的患者,如原为无症状HBsAg携带者,患甲型肝炎后的临床表现和病程与单纯甲型肝炎无明显差异,仅少数恢复较慢。如原为明显活动的慢性乙肝或合并肝硬化,患甲型肝炎后病情往往加重,可出现腹水和肝功能衰竭。

### 9. 妊娠合并甲型肝炎

一般来说怀孕不影响甲型肝炎的病情和病程,也不增加产科并发症,不致婴儿畸形,也无甲型肝炎的母婴传播。

## 【并发症】

甲型肝炎引起的并发症较少见。部分病例可出现关节酸痛、皮疹、出血倾向和心律失常等。较少见的并发症还有单纯红细胞再生障碍性贫血、血小板减少性紫癜、视神经炎、急性感染性多发性神经炎和溶血性贫血等。

## 【实验室检查】

### 1. 血、尿常规检查

外周血白细胞总数正常或偏低,病程早期可伴有轻度的淋巴细胞或单核细胞比例增高,偶见异型淋巴细胞,一般不超过10%。这可能是淋巴细胞受病毒抗原刺激后发生的母细胞转化现象。病程早期尿中尿胆原增加,黄疸期尿胆红素及尿胆原均呈阳性反应,淤胆型肝炎时尿胆红素强阳性而尿胆原可阴性。

### 2. 肝功能和生物化学检查

血清ALT、于黄疸前期早期开始升高,血清胆红素在黄疸前期末开始升高。血清ALT在